

## CORRESPONDENCE

### Cross-reactivity of cephalosporins: allergic immediate hypersensitivity to ceftriaxone in a cefcapene pivoxil-sensitized patient

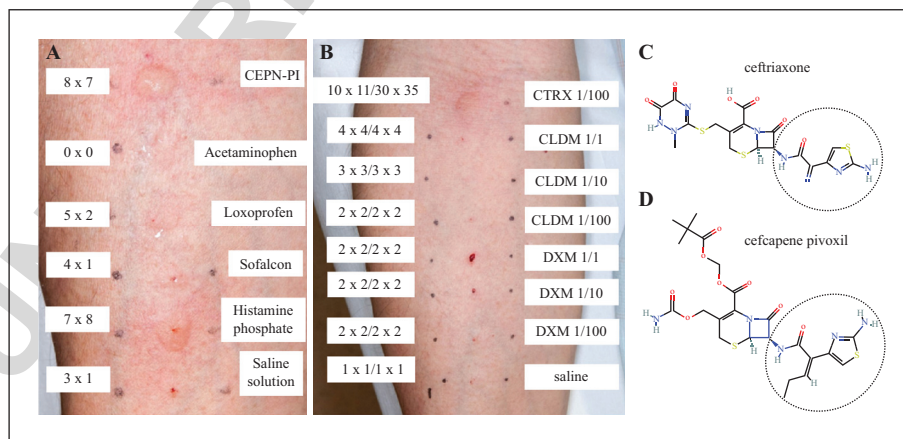
Cephalosporin antibiotics are widely prescribed for common bacterial infections and are one of the major causes of immunologically mediated adverse drug reactions. In contrast to delayed allergic reactions, immediate allergic reactions to cephalosporins are relatively rare. In addition, cross-reactivity among beta-lactam antibiotics, including cephalosporin and penicillin, has been reported in the literature [1-3]. Here, we report a case of an anaphylactic reaction to ceftriaxone (CTR<sub>X</sub>) in a cefcapene pivoxil (CFPN-PI)-sensitized patient.

A 61-year-old Japanese man developed mild dyspnoea, cold sweats, and wheals within one hour of taking CFPN-PI, loxoprofen, acetaminophen, and sofalcone, following a tooth extraction. He recovered spontaneously without any specific treatment. He had received the same drugs at the dental clinic several times in the past, but had never received penicillin before this time. A month after the aforementioned episode, he was administered dexamethasone (DXM), clindamycin (CLDM), and CTR<sub>X</sub> for acute pharyngitis. This time, he developed dyspnoea and wheals on his entire body within 15 minutes of taking the medications; his symptoms

improved immediately with epinephrine. This was the first time he had received CTR<sub>X</sub>.

Based on this medical history, an adverse drug reaction was suspected and he was referred to our hospital for allergy tests. We initially performed skin prick tests, and as expected, he exhibited a positive reaction to CFPN-PI, while the results of loxoprofen, acetaminophen, and sofalcone skin tests were negative (*figure 1A*). We subsequently performed intradermal tests for infusion drugs, and although the results of DXM and CLDM testing were negative, CTR<sub>X</sub> (1:100 dilution) showed a clear positive reaction (*figure 1B*). On the basis of these results, we diagnosed the patient with an immediate drug allergy to both CFPN-PI and CTR<sub>X</sub>. Moreover, as he had developed an anaphylactic reaction despite prior exposure to CTR<sub>X</sub>, it was highly likely that he was cross-sensitized by CFPN-PI.

Both CTR<sub>X</sub> and CFPN-PI belong to the third-generation cephalosporin group of beta-lactam antibiotics and demonstrate *in vitro* activity against a wide range of Gram-positive and Gram-negative microorganisms. These drugs are used for various bacterial infections, including skin, respiratory, pharyngeal, urinary tract, and dental infections [4, 5]. The incidence of cephalosporin hypersensitivity skin reaction ranges between 1% and 3%, while anaphylaxis occurs in 0.0001%-0.1% of the cases [6]. To date, a number of CTR<sub>X</sub> anaphylaxis cases have been reported, of which some occurred after the first administration of CTR<sub>X</sub>, as



**Figure 1.** Results of skin prick and intradermal tests, and the chemical structures of ceftriaxone and cefcapene pivoxil **A**) Results of the skin prick test (wheal diameter mm) Cefcapene pivoxil (CFPN-PI) clearly showed a positive result, while the result of a loxoprofen challenge test was negative **B**) Results of the intradermal test (wheal/erythema diameter mm) The ceftriaxone (CTR<sub>X</sub>) reaction was positive, even though we did not test histamine as a positive control; penicillin was also not tested CLDM clindamycin; DXM dexamethasone **C, D**) Two-dimensional structures of CTR<sub>X</sub> (**C**) and CFPN-PI (**D**) The structures were downloaded from the PubChem Compound database (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound>) The R1 side chain of each molecule is indicated by a dotted circle.

was the case in our patient, while most cases occurred following sensitization with penicillin [2, 4, 6, 7].

The chemical structure of the R1 side chain plays an essential role in the cross-reactivity between cephalosporin antibiotics and the immediate hypersensitivity [1]. Cross-reactivity has been reported for CTRX, cefotaxime, and cefuroxime, which share an identical or similar side chain at the R1 position [1-4]. In the present case, as CTRX and CFPN-PI have similar R1 side chain structures (*figure 1C, D*), a CFPN-PI cross-sensitization to CTRX can be predicted. To the best of our knowledge, this is the first report describing cross-reactivity between CTRX and CFPN-PI. In conclusion, since patients with immediate hypersensitivity to cephalosporins may develop allergic reactions to other cephalosporin antibiotics and/or penicillin, their administration should be avoided. ■

**Disclosure.** *Financial support: none. Conflict of interest: none.*

<sup>1</sup> Department of Dermatology,  
Niigata City General Hospital,  
Niigata, Japan

**Tokiko DEGUCHI<sup>1,2</sup>**  
**Yutaka SHIMOMURA<sup>2</sup>**  
**Ryota HAYASHI<sup>2</sup>**

<sup>2</sup> Division of Dermatology, Niigata  
University Graduate School of  
Medical and Dental Sciences,  
Niigata, Japan  
<yshimo@med.niigata-u.ac.jp>

**Mari ORIME<sup>1,2</sup>**  
**Katsuhiko TOMIYAMA<sup>1</sup>**  
**Riichiro ABE<sup>2</sup>**

1. Blanca M, Romano A, Torres MJ, *et al.* Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009; 64: 1083-193.
2. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, *et al.* IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 685-91.
3. Romano A, Gaeta F, Arribas Poves MF, Valluzzi RL. Cross-reactivity among beta-lactams. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016; 16: 24.
4. Romano A, Quaratino D, Venemalm L, Torres MJ, Venuti A, Blanca M. A case of IgE-mediated hypersensitivity to ceftriaxone. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1113-4.
5. Yamazato S, Nakai N, Katoh N. Positive skin prick test to cefcapene pivoxil hydrochloride hydrate: a case report. *Allergol Int* 2013; 62: 263-4.
6. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Eng J Med* 2001; 345: 804-9.
7. Ernst MR, van Dijken PJ, Kabel PJ, Draaisma JM. Anaphylaxis after first exposure to ceftriaxone. *Acta Paediatr* 2002; 91(3): 355-6.

doi:10.1684/ejd.2016.2938

# ATP2C1 遺伝子に変異を同定した Hailey-Hailey 病の 1 例\*

重原 庸哉\*<sup>1</sup>・下村 裕\*<sup>1</sup>・奥田長三郎\*<sup>2</sup>・阿部理一郎\*<sup>1</sup>

**要 約** 66 歳，女性．約 5 年前から夏期に増悪する再発性の紅斑，びらんを両腋窩に認めた．近医で湿疹と診断され strong クラスのステロイドを外用していたが，症状を繰り返すため，精査目的に当科を紹介され受診した．患者の父親にも同様の皮膚症状を認めた．皮膚生検組織では，表皮内の裂隙形成と表皮角化細胞の棘融解を認めた．患者の末梢血 DNA を用いて遺伝子解析を施行した結果，ATP2C1 遺伝子に既知のナンセンス変異をヘテロで同定した．以上より，家族性良性慢性天疱瘡(Hailey-Hailey 病)と診断した．間擦部に再発性の紅斑，びらんを繰り返す症例では同症を考える必要がある．

**キーワード** Hailey-Hailey 病，家族性良性慢性天疱瘡，ATP2C1 遺伝子，ナンセンス変異

重原庸哉，他：臨皮 71：137-140，2017

## はじめに

家族性良性慢性天疱瘡(Hailey-Hailey 病；Hailey-Hailey disease：HHD)は，頸部，腋窩，鼠径部，肛囲などの外的刺激を受ける間擦部にびらん，水疱が好発する遺伝性皮膚疾患である．常染色体優性遺伝形式を示し，成人以降に発症することが多い．HHDは，ゴルジ体膜上のカルシウムポンプの1つである SPCA1 (secretory pathway  $Ca^{2+}/Mn^{2+}$  ATPase protein 1) をコードする ATP2C1 遺伝子の変異により発症することが判明しており<sup>1,2)</sup>，表皮角化細胞内のカルシウムシグナル伝達系の異常が病態に関与していると考えられている．

今回，われわれは，ATP2C1 遺伝子に病的変異を同定したので報告する．



## 症 例

**患 者**：66 歳，女性

**初 診**：2015 年 9 月

**主 訴**：両腋窩の再発性の紅斑，びらん

**既往歴**：高血圧症，高脂血症

**家族歴**：父親にも同様の皮膚症状あり(図 1)．

**現病歴**：2010 年頃から夏期に増悪する再発性の紅斑，びらんを両腋窩に認めた．近医皮膚科を受診し，湿疹と診断された．Strong クラスのステロイド外用剤により加療されていたが，2015

\* A case of Hailey-Hailey disease with a mutation in the ATP2C1 Gene

<sup>1</sup> Yohya SHIGEHARA, Yutaka SHIMOMURA and Riichiro ABE：新潟大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野 Division of Dermatology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University, Niigata, Japan

<sup>2</sup> Chouzaburo OKUDA：奥田皮膚科クリニック Okuda Dermatology Clinic, Niigata, Japan  
〔論文責任者〕重原 庸哉：新潟大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野(☎ 951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757)

〔略語〕HHD：Hailey-Hailey disease

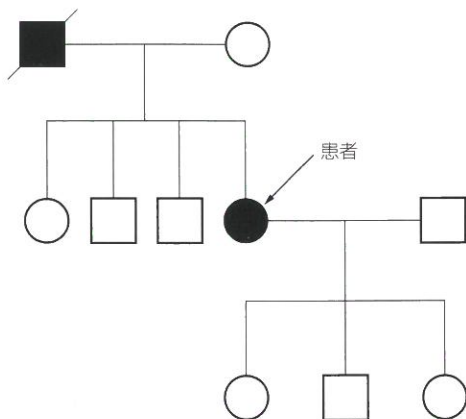


図1 家系図  
患者を矢印で示す。

年夏に皮疹が悪化したため、当科を紹介され受診した。

**現 症：**両腋窩に鱗屑，びらん，小膿疱を伴う軽度隆起した紅褐色局面を認める(図2)。左腋窩の真菌鏡検は陰性だった。

**臨床検査所見：**血算検査上，特記すべき異常なし。

**病理組織学的所見：**表皮内の裂隙形成と表皮角化細胞の棘融解を認め，一部では角層下に好中球が浸潤し膿疱を形成していた(図3a, b)。蛍光抗体直接法では，表皮細胞間への免疫グロブリン(IgG, IgM, IgA)および補体(C3)の沈着を認めなかった。

**遺伝子検索：**患者の末梢血DNAを用いてサンガー法による遺伝子解析を行った結果，*ATP2C1* 遺伝子のエクソン16に，ナンセンス変異 c.1402C>T(p. Arg468X)をヘテロ接合体で同定した(図4)。

**治療および経過：**病理組織学的所見と遺伝子解析からHHDと診断した。ステロイド外用剤をvery strongクラス(ジフルプレドナート軟膏)にランクアップして加療を行い，症状は軽快した。

## 考 按

HHDは，主として腋窩などの間擦部にびらん，小膿疱を伴った紅褐色局面を呈する疾患である。脂漏性皮膚炎，角層下膿疱症，カンジダ性間



図2 初診時の臨床像  
両腋窩に鱗屑，小びらん，小膿疱を伴う紅褐色局面を認める(矢印は生検部)。

擦疹，体部白癬，Darier病などが自験例において鑑別に挙げられたが，真菌鏡検が陰性であり，病理組織所見と遺伝子解析によりHHDの確定診断に至った。

HHDの原因遺伝子は，3番染色体長腕(3q22.1)に存在する*ATP2C1*であることが明らかになっている<sup>1,2)</sup>。*ATP2C1* 遺伝子は，ゴルジ体膜上に局在するカルシウムポンプSPCA1(secretory pathway  $Ca^{2+}/Mn^{2+}$  ATPase protein 1)をコードし，細胞内のカルシウム濃度を調節する役割を担うと考えられている<sup>3)</sup>。SPCA1は，10回膜貫通型の膜蛋白質であるが，今回同定された変異は3番目の細胞外ドメイン内に生じたナンセンス変異である<sup>4)</sup>。

過去の研究では，類似のナンセンス変異(p. Gln504X)を持つ*ATP2C1* 遺伝子は，mRNAレベルで発現量が著しく低下することが示されてい



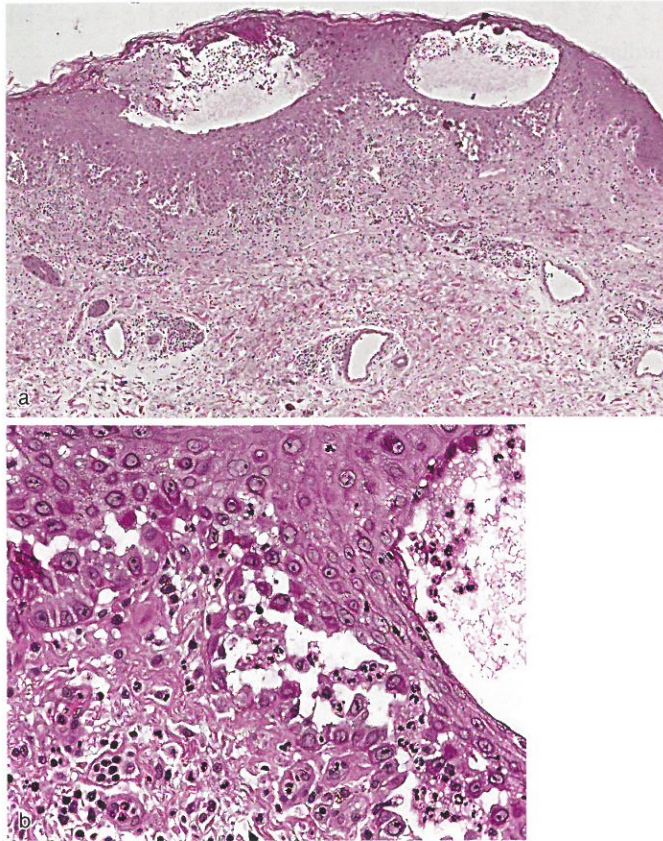


図3 病理組織像(HE染色)

- a: 弱拡大像, 表皮内の裂隙形成と角層下に膿疱を形成している。  
 b: 強拡大像, 表皮角化細胞の棘融解を認める。

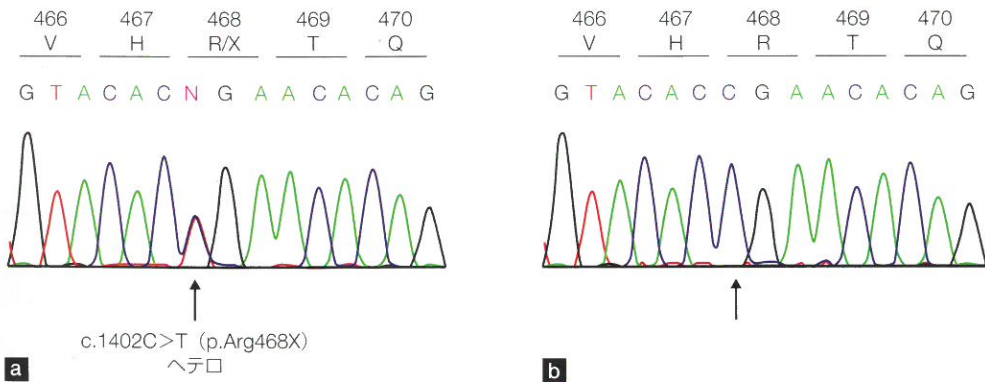


図4 遺伝子解析の結果

a: 患者, b: 健常人

患者の末梢血 DNA を用いてサンガー法による遺伝子解析をした結果, *ATP2C1* 遺伝子のエクソン 16 に, 既知のナンセンス変異 c.1402C>T(p. Arg468X) がヘテロ接合体で同定された。

る<sup>4)</sup>。これは、ナンセンス変異をもつ遺伝子の mRNA が Nonsense-mediated mRNA decay によって分解されるためと考えられ、自験例で同定された変異 (p. Arg468X) でも変異型 *ATP2C1*-mRNA の発現低下を生じる可能性が極めて高い。一方、ある程度は変異型アレルから翻訳が起きる可能性もあるが、その場合は、C 末端側の大部分を欠損した異常な蛋白質が合成され、カルシウムポンプとしての機能を完全に喪失すると推測される。以上より、発症機構としては、正常な *SPCA1* 蛋白質量が健常人の約半分であるために発症するという haploinsufficiency が最も考えられる。

その一方で、*ATP2C1* 遺伝子の変異の種類については、ミスセンス変異、スプライスサイト変異や挿入・欠失変異など多彩であることがわかっている。しかしながら、過去の報告では、臨床症状の差異と遺伝子変異の種類・部位との相関関係は明確でないとしており<sup>5,6)</sup>、何らかの修飾遺伝子や環境因子が重症度の決定に関与している可能性が示唆される。そのため、HHD の重症度には個々の症例で差があり、特に軽症例ではしばしば診断に苦慮する。自験例でも皮疹は腋窩のみで鼠径部や頸部といった他の好発部位には認めず、かなり軽症であったため、約 5 年間にわたり脂漏性皮膚炎として加療されていた。このように症状の程度が軽い場合でも、間擦部に再発性の紅斑、び

らんを繰り返すときには HHD を考慮すべきと考える。

治療については、ステロイド外用と局所の清潔が基本とされ、二次感染を起こしている例には抗菌薬外用の併用が一般的である。治療抵抗例に対しては、エトレチナートや抗炎症効果もあるミノサイクリンなどの内服療法が用いられる。本症例においても、現在はステロイド外用のみで落ち着いているが、増悪時には上記治療の検討が必要である。また、最近海外で報告されている CO<sub>2</sub> レーザー<sup>7)</sup>や MgCl<sub>2</sub> の内服<sup>8)</sup>についても、文献上は比較的良好な成績が報告されており、今後の検討の余地があるものと考えられる。

本症例の家系では、無症状のため遺伝子解析は未施行であるが、患者に 30~40 歳台の子供が 3 人おり、今後の発症には十分注意する必要がある。

#### 文 献

- 1) Hu Z, et al: Nat Genet 24:61, 2000
- 2) Sudbrak R, et al: Hum Mol Genet 9:1131, 2000
- 3) Van Baelen K, et al: Biochim Biophys Acta 1742:103, 2004
- 4) Matsuda M, et al: Exp Dermatol 23:514, 2014
- 5) Dobson-Stone C, et al: J Invest Dermatol 118:338, 2002
- 6) Hamada T, et al: J Dermatol Sci 51:31, 2008
- 7) Hochwalt FC, et al: Int J Dermatol 54:1309, 2015
- 8) Borghi A, et al: Int J Dermatol 54:543, 2015

## 実践！ 皮膚病理道場 バーチャルスライドでみる皮膚腫瘍 [Web付録付]

編集 日本皮膚科学会

●A4 頁200 2015年  
定価: 本体12,000円+税  
[ISBN978-4-260-02118-0]

本書はこれまでにない皮膚病理組織学の入門書。解説を読みながら、Web付録のバーチャルスライドを観察することにより、あたかも指導者が傍らについて手取り足取り指南してくれたかのような学習効果を得ることができる。皮膚科医が必ず押さえるべき皮膚腫瘍の病理診断を網羅したビギナーからエキスパートまで必読の1冊。日本皮膚科学会総会の好評教育講演が待望の書籍化！